

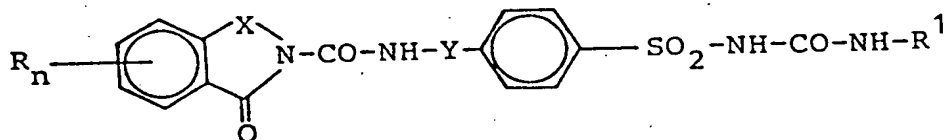


HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT HOE 78/F 130

Dr.D/sch

Sulfonylharnstoffe, Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Präparate auf Basis dieser Verbindungen und ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft Sulfonylharnstoffe der Formel



die als Substanz oder in Form ihrer <sup>physiologisch verträglichen</sup> Salze blutzuckersenkende Eigenschaften besitzen und sich durch starke und langanhaltende Senkung des Blutzuckerspiegels auszeichnen und daher als Arzneimittel verwendet werden können.

10

In der Formel bedeuten:

n 1 oder 2

R Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Halogen, wobei, falls n 2 ist, die R gleich oder verschieden sein können

15

X eine  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder  $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}- \end{smallmatrix}$  Gruppe

Y Alkylen mit 2 - 3 C-Atomen

20 R<sup>1</sup> Alkyl von 2 bis 8 C-Atomen,

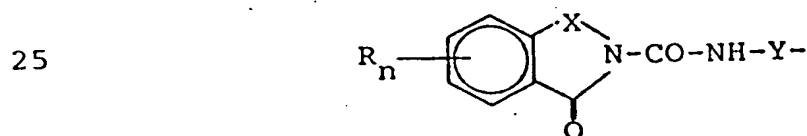
Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Dialkylcycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkenyl, Alkylcycloalkenyl mit jeweils 4 - 9 C-Atomen, Methylcyclopentylmethyl, Cyclohexenylmethyl, Chlorcyclohexyl, Methoxycyclohexyl,

Bicycloheptyl, Bicycloheptenyl, Bicycloheptylmethyl,  
Bicycloheptenylmethyl, Bicyclooctyl, Nortricyclyl,  
Adamantyl, Benzyl.

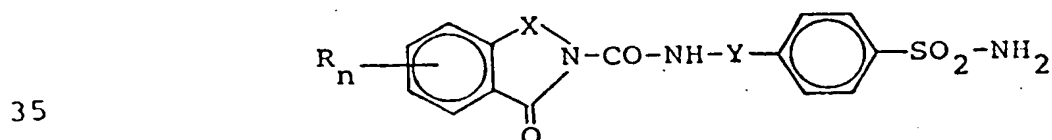
5 In der allgemeinen Formel bedeutet R vorzugsweise Wasser-  
stoff, Methyl und Halogen, insbesondere Chlor. Im Falle der  
Disubstitution sind die Dichlorverbindungen bevorzugt.  
Besonders bevorzugt ist für R Wasserstoff. X bedeutet vor-  
zugsweise die  $-\text{CH}_2-$ -Gruppe und Y vorzugsweise  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  
10  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ , wobei die  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ -Gruppe besonders  
bevorzugt ist.  $\text{R}^1$  ist vorzugsweise Butyl, Isobutyl, Methyl-  
cyclopentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl, besonders be-  
vorzugt ist Cyclohexyl und 3-Methylcyclopentyl.

15 Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung  
dieser Sulfonylharnstoffe, pharmazeutische Präparate, die  
diese enthalten oder aus ihnen bestehen sowie die Verwen-  
dung zur Behandlung des Diabetes.

20 Die Verfahren zur Herstellung sind dadurch gekennzeichnet,  
daß man  
a) mit der Gruppe



in 4-Stellung substituierte Benzolsulfonyl-isocyanate,  
-carbaminsäureester, -thiolcarbaminsäureester, -harn-  
30 stoffe, -semicarbazide oder -semicarbazone mit einem  
Amin  $\text{R}^1-\text{NH}_2$  oder dessen Salzen umsetzt oder Sulfonamide  
der Formel

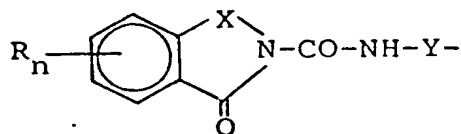


oder deren Salze mit  $\text{R}^1$ -substituierten Isocyanaten,

Carbaminsäureestern, Thiolcarbaminsäureestern, Carbaminsäurehalogeniden oder Harnstoffen umgesetzt,

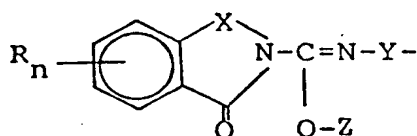
b) mit der Gruppe

5



substituierte Benzolsulfonyl-isoharnstoffäther, -isothioharnstoffäther, -parabansäuren oder -halogenameisensäureamidine oder mit der Gruppe

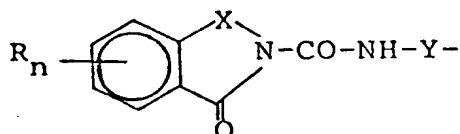
10



15

worin Z Alkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen bedeutet, substituierte Benzolsulfonylharnstoffe spaltet,

20 c) in



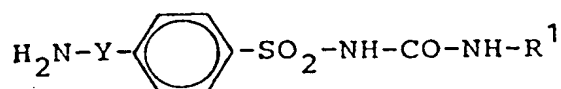
25

substituierten Benzolsulfonylthioharnstoffen das Schwefelatom durch Sauerstoff ersetzt,

d) entsprechende Benzolsulfinyl- oder -sulfenyl-harnstoffe oxydiert,

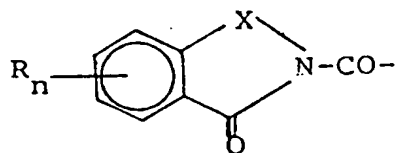
30

e) in Benzolsulfonylharnstoffen der Formel



35

gegebenenfalls stufenweise den Rest



eingeführt,

- f) entsprechend substituierte Benzolsulfonylhalogenide mit  $R^1$ -substituierten Harnstoffen oder deren Alkalisalzen umsetzt oder entsprechend substituierte Benzolsulfinsäure-halogenide oder, in Gegenwart von sauren Kondensationsmitteln, auch entsprechend substituierte Sulfinsäuren oder deren Alkalisalze, mit  $N-R^1-N'$ -hydroxy-harnstoff umsetzt
- und die Reaktionsprodukte gegebenenfalls zur Salzbildung mit alkalischen Mitteln behandelt.

Die erwähnten Benzolsulfonyl-carbaminsäureester bzw. -thiolcarbaminsäureester können in der Alkoholkomponente einen Alkylrest oder einen Arylrest oder auch einen heterocyclischen Rest aufweisen. Da dieser Rest bei der Reaktion abgespalten wird, hat seine chemische Konstitution keinen Einfluß auf den Charakter des Endproduktes und kann deshalb in weiten Grenzen variiert werden. Das gleiche gilt für die  $N-R^1$ -substituierten Carbaminsäureester bzw. die entsprechenden Thiolcarbaminsäureester.

Als Carbaminsäurehalogenide eignen sich in erster Linie die Chloride.

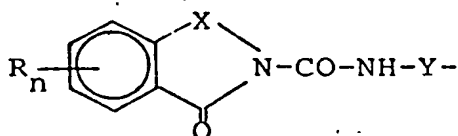
Die als Ausgangsstoffe des Verfahrens infrage kommenden Benzolsulfonylharnstoffe können an der der Sulfonylgruppe abgewandten Seite des Harnstoffmoleküls unsubstituiert oder ein- oder insbesondere zweifach substituiert sein. Da diese Substituenten bei der Reaktion mit Aminen abgespalten werden, kann ihr Charakter in weiten Grenzen variiert werden. Neben alkyl-, aryl-, acyl- oder heterocyclisch substituierten Benzolsulfonylharnstoffen kann man auch Benzolsulfonylcarbamoylimidazole und ähnliche Verbindungen oder Bisbenzolsulfonylharnstoffe, die an einem der Stickstoffatome noch einen weiteren Substituenten z.B. Methyl, tragen können, verwenden. Man kann beispielsweise derartige

Bis-(benzolsulfonyl)-harnstoffe oder auch N-Benzolsulfonyl-N'-acylharnstoffe mit R<sup>1</sup>-substituierten Aminen behandeln und die erhaltenen Salze auf erhöhte Temperaturen, insbesondere solche oberhalb 100°C, erhitzen.

5

Weiterhin ist es möglich, von R<sup>1</sup>-substituierten Harnstoffen auszugehen oder von solchen R<sup>1</sup>-substituierten Harnstoffen, die am freien Stickstoffatom noch ein- oder insbesondere zweifach substituiert sind und diese mit

10



in 4-Stellung substituierten Benzolsulfonamiden umzusetzen.

15

Als solche Ausgangsstoffe kommen beispielsweise infrage N-Cyclohexyl-harnstoff, die entsprechenden N'-Acetyl, N'-Nitro, N'-Cyclohexyl, N',N'-Diphenyl- (wobei die beiden Phenylreste auch substituiert sowie direkt oder auch über ein Brückenglied wie -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- oder -S- miteinander verbunden sein können), N'-Methyl-N'-phenyl-, N',N'-Dicyclohexylharnstoffe sowie Cyclohexyl-carbamoyl-imidazole, -pyrazole oder -triazole sowie solche der genannten Verbindungen, die anstelle des Cyclohexyls einen anderen im Bereich der Definition für R<sup>1</sup> liegenden Substituenten tragen.

25

Die Spaltung der als Ausgangsstoffe in Verfahren b) genannten Benzolsulfonylparabansäuren, -isoharnstoffäther, -isothioharnstoffäther oder -halogenameisensäureamidine sowie der genannten Benzolsulfonylharnstoffe erfolgt zweckmäßig durch alkalische Hydrolyse. Isoharnstoffäther können auch in einem sauren Medium mit gutem Erfolg gespalten werden.

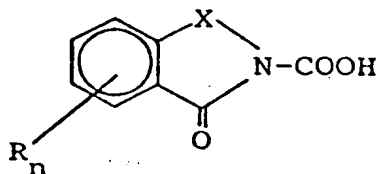
30

35

Der Ersatz des Schwefelatoms in der Harnstoffgruppierung von entsprechend substituierten Benzolsulfonylthioharnstoffen durch ein Sauerstoffatom kann in bekannter Weise zum Beispiel mit Hilfe von Oxyden oder Salzen von Schwer-

metallen oder auch durch Anwendung von Oxydationsmitteln, wie Wasserstoffperoxid, Natriumperoxid, salpetriger Säure oder Permanganaten ausgeführt werden. Die Thioharnstoffe können auch entschweifelt werden durch Behandlung mit

- 5 Phosgen oder Phosphorpentachlorid. Als Zwischenstufe erhaltene Chlorameisensäureamidine bzw. Carbodiimide können durch geeignete Maßnahmen wie Verseifen oder Anlagerung von Wasser in die Benzolsulfonylharnstoffe überführt werden.
- 10 Die Oxydation von Benzolsulfinyl- bzw. Benzolsulfenylharnstoffen erfolgt nach an sich bekannter Methode, vorzugsweise mit Oxydationsmitteln wie Permanganat oder Wasserstoffperoxid.
- 15 Die Acylierung der Sulfonylharnstoffe gemäß Verfahren e) kann mit reaktiven Derivaten der Säure



wie beispielsweise Halogeniden, erfolgen.

- Als Sulfonyl- bzw. Sulfinylhalogenide gemäß Verfahren f)
- 25 eignen sich insbesondere die Chloride. Als saures Kondensationsmittel kann man beispielsweise Thionylchlorid oder Polyphosphorsäure einsetzen.

physiologisch verträglichen

- Die Herstellung der Salze erfolgt nach an sich bekannten
- 30 Methoden. Zur Salzbildung sind insbesondere geeignet Alkali- und Erdalkalihydroxyde, -carbonate oder -bicarbonate sowie physiologisch verträgliche organische Basen.

- Die Ausführungsformen des Verfahrens gemäß der Erfindung
- 35 können im allgemeinen hinsichtlich der Reaktionsbedingungen weitgehend variiert und den jeweiligen Verhältnissen angepaßt werden. Beispielsweise können die Umsetzungen in Ab-

wesenheit oder Anwesenheit von Lösungsmitteln, bei Raumtemperatur oder bei erhöhter Temperatur durchgeführt werden.

Je nach dem Charakter der Ausgangsstoffe kann das eine oder  
5 andere der beschriebenen Verfahren in einzelnen Fällen  
einen gewünschten individuellen Benzolsulfonylharnstoff  
nur in geringen Ausbeuten liefern oder zu dessen Synthese  
nicht geeignet sein. In solchen verhältnismäßig selten auf-  
10 tretenden Fällen macht es dem Fachmann keine Schwierig-  
keiten, das gewünschte Produkt auf einem anderen der be-  
schriebenen Verfahrenswege zu synthetisieren.

Die erhaltenen Verbindungen können durch Umfällen und/oder  
Umkristallisieren gereinigt werden. Die Reinigung kann  
15 auch erfolgen, indem man die Substanz aus einem kristal-  
linen (Alkali)-Salz in einem geeigneten Lösungsmittel in  
Freiheit setzt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich durch  
20 wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere  
blutzuckersenkende, aus. Sie eignen sich daher als Arznei-  
mittel, insbesondere als Antidiabetika.

Die blutzuckersenkende Wirkung der beschriebenen Benzol-  
25 sulfonylharnstoffe kann dadurch festgestellt werden, daß  
man sie als freie Verbindungen oder in Form der Natrium-  
salze an normal ernährte Kaninchen verfüttert und den Blut-  
zuckerwert nach der bekannten Methode von Hagedorn-Jensen  
oder mit einem Autoanalyser über eine längere Zeitdauer  
30 ermittelt.

Die routinemäßige Bestimmung der blutzuckersenkenden Wirkung  
kann mit Dosierungen von z.B. 10,2 oder 0,4 mg Wirksubstanz  
pro kg Versuchstier nach bekannten Methoden erfolgen.  
35 Die folgenden Verbindungen I bis IV wurden in Dosierungen  
von 0,4 mg/kg Kaninchen verabreicht und die Blutzuckerwerte  
wurden mit einem Autoanalyser über eine längere Zeitdauer



ermittelt. Die hierbei gemessene Blutzuckersenkung ist in der nachfolgenden Tabelle in % nach Stunden angegeben.

- I N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff
- II N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff
- III N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-3-methyl-cyclopentyl-harnstoff
- IV N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-2,5-endomethylen-cyclohex-3-enyl-methyl-harnstoff

Tabelle

Verbindung	Blutzuckersenkung am Kaninchen nach Verabreichung von 0,4 mg/kg p.o. in % nach Stunden								
	1	3	6	24	48	72	96	120	144
I	6	14	20	28	8	0			
II	33	35	47	48	54	40	0		
III	20	27	44	50	68	64	60	32	0
IV	21	32	28	34	0				

Die erfindungsgemäßen Acylureidoalkylbenzolsulfonylharnstoffe zeichnen sich durch eine starke und langanhaltende blutzuckersenkende Wirkung aus. Außerdem sind die Verbindungen gut verträglich.

Die Eigenschaften der Verbindungen erlauben es, in der Therapie des Diabetes mellitus mit so geringen Dosen auszukommen, daß das Präparat nur die verminderte Ansprechbarkeit des Pankreas auf einen erhöhten Blutzuckerspiegel wieder normalisiert.

Benzolsulfonylharnstoffe mit Ureidoalkylrest sind schon mehrfach beschrieben worden (DE-PS 14 43 911, DE-AS 16 70 700, DE-PS 16 18 389, DE-AS 22 38 870). Benzolsulfonylharnstoffe mit Acylureidoalkylrest sind noch nicht bekannt und es war nicht zu erwarten, daß sie sich durch die oben erwähnten günstigen Eigenschaften auszeichnen.

Die beschriebenen Sulfonylharnstoffe sollen vorzugsweise zur Herstellung von oral verabreichbaren Präparaten zur Behandlung des Diabetes mellitus dienen. Sie können als solche oder in Form ihrer Salze bzw. in Gegenwart von Stoffen, die zu einer Salzbildung führen, appliziert werden. Zur Salzbildung können beispielsweise alkalische Mittel wie Alkali- oder Erdalkalihydroxyde, -carbonate oder -bicarbonate herangezogen werden. Die Präparate können neben dem Sulfonylharnstoff bzw. dessen Salz auch noch andere Wirkstoffe enthalten.

Als medizinische Präparate kommen vorzugsweise Tabletten in Betracht, die neben den Verfahrenserzeugnissen die üblichen Träger- und Hilfsstoffe wie Talkum, Stärke, Milchkucker oder Magnesiumstearat enthalten. Dabei kann es zweckmäßig sein, den oder die Wirkstoffe in gemahlener oder fein gefällter Form oder als Gemisch dieser Formen einzusetzen. Ein Präparat, das die beschriebenen Benzolsulfonylharnstoffe als Wirkstoff enthält, z.B. eine Tablette oder ein Pulver mit oder ohne Zusätze, ist zweckmäßig in eine geeignet dosierte Form gebracht. Als Dosis ist dabei eine solche zu wählen, die der Wirksamkeit des verwendeten Benzolsulfonylharnstoffs und dem gewünschten Effekt angepaßt ist. Zweckmäßig beträgt die Dosierung je Einheit etwa 0,1 bis 10 mg, vorzugsweise 0,5 bis 2 mg, jedoch können auch darüber oder darunter liegende Dosierungseinheiten verwendet werden, die gegebenenfalls vor Applikation zu teilen bzw. zu vervielfachen sind.

Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der zahlreichen Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsgemäßen

Sulfonylharnstoffe verwendet werden können. Sie sollen jedoch nicht eine Einschränkung des Erfindungsgegenstandes darstellen.

5 Beispiel 1:

N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzol-sulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff

7,2 g 4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzol-sulfonamid (Schmp. 236 - 238°C, hergestellt durch Umsetzung von 1-Oxo-isoindolin-2-(N-2-phenyl-äthyl)-carboxamid <Schmp. 146 - 148°C, hergestellt aus 1-Oxo-isoindolin und Phenyläthylisocyanat> mit Chlorsulfonsäure und Reaktion des erhaltenen Sulfochlorids mit Ammoniak) werden in 300 ml Aceton und 5,5 g gemahlener Pottasche mehrere Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Anschließend gibt man 2,5 g Cyclohexylisocyanat zu und rührt 5 Stunden bei Siedetemperatur nach. Nach Kühlung saugt man das Kaliumsalz des gebildeten Sulfonylharnstoffs ab, löst in Wasser, filtriert und säuert das Filtrat mit verdünnter Salzsäure an. Der ausgefallene N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzol-sulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff wird abgesaugt und aus verdünntem Aceton umkristallisiert. Das Produkt schmilzt bei 214 - 216°C.

In analoger Weise erhält man den N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzol-sulfonyl)-N'-butyl-harnstoff vom Schmp. 188 - 190°C (aus verd. Aceton)

N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzol-sulfonyl)-N'-hexyl-harnstoff vom Schmp. 179 - 181°C (aus Dioxan)

N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzol-sulfonyl)-N'-äthyl-harnstoff vom Schmp. 209 - 211°C (aus verd. Aceton)

N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-4-methyl-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp.  
228 - 230°C (aus verd. Aceton)

5 N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-cyclohex-3-enyl-harnstoff vom Schmp. 199 - 201°C (aus wäBr. Aceton)

10 N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-2,5-endomethylen-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 203 - 205°C (aus Dioxan)

15 N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-4,4-dimethyl-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 213 - 215°C (aus verd. Aceton)

20 N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-cyclooctyl-harnstoff vom Schmp. 178 - 180°C (aus verd. Aceton)

N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-benzyl-harnstoff vom Schmp. 204 - 206°C (aus Dioxan)

25 N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzolsulfonyl)-N'-2,5-endoäthylen-cyclohexyl-harnstoff

30 N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzolsulfonyl)-N'-2,5-endomethylen-cyclohex-3-enyl-harnstoff

In analoger Weise erhält man den  
N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-(4-isopropyl-cyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 213 - 215°C (aus verdünntem Aceton)

35 N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-cyclohex-3-enylmethyl-harnstoff vom Schmp. 203 - 205°C (aus verdünntem Aceton)

N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-isobutyl-harnstoff vom Schmp. 196 - 198°C  
(aus verdünntem Aceton)

- 5 N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-propyl-harnstoff vom Schmp. 200 - 202°C  
(aus verdünntem Aceton)

- 10 N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-(2,5-endomethylen-cyclohexyl-methyl)-harnstoff vom Schmp. 203 - 205°C (aus verdünntem Dioxan)

- 15 N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-(4-methyl-cyclohex-3-enyl)-harnstoff vom Schmp. 211 - 213°C (aus Dioxan)

- In analoger Weise erhält man aus dem  
4-(2-(5-Methyl-1-oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonamid (Schmp. 243 - 246°C, hergestellt aus  
20 5-Methyl-1-oxo-isoindolin-2-(N-2-phenyläthyl)-carboxamid (Schmp. 159 - 162°C, hergestellt aus 5-Methyl-1-oxo-isoindolin und Phenyläthylisocyanat) und Chlorsulfonsäure und Reaktion des Sulfochlorids mit Ammoniak) den  
25 N-(4-(2-(5-Methyl-1-oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 216 - 218°C (aus verdünntem Dioxan)

- In analoger Weise erhält man aus dem  
30 4-(2-(5-Chlor-1-oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonamid (Schmp. 245 - 247°C, hergestellt aus 5-Chlor-1-oxo-isoindolin-2-(N-2-phenyläthyl)-carboxamid (Schmp. 160 - 162°C, hergestellt aus 5-Chlor-1-oxo-isoindolin und Phenyläthylisocyanat) und Chlorsulfonsäure und  
35 Reaktion des Sulfochlorids mit Ammoniak) den

N-(4-(2-(5-Chlor-1-oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp.

237 - 239°C (aus Aceton/Dioxan)

N-(4-(2-(5-Chlor-1-oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff

5 vom Schmp. 215 - 217°C (aus verdünntem Dioxan)

In analoger Weise erhält man aus dem

4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-propyl)-benzolsulfonamid (Schmp. 183 - 185°C, hergestellt durch Um-

10 setzung von 1-Oxo-isoindolin-2-(N-2-phenylpropyl)-carboxamid Schmp. 126 - 128°C, hergestellt aus 1-Oxo-isoindolin und 2-Phenylpropyl-isocyanat mit Chlorsulfonsäure und Reaktion des erhaltenen Sulfochlorids mit Ammoniak) den

15 N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-propyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff

vom Schmp. 197 - 198°C (aus Äthanol)

In analoger Weise erhält man aus dem

20 4-(2-(6-Methyl-1-oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonamid (Schmp. 227 - 230°C, hergestellt aus 6-Methyl-1-oxo-isoindolin-2-(N-2-phenyläthyl)-carboxamid <Schmp. 143 - 144°C, hergestellt aus 6-Methyl-1-oxoisoindolin und Phenyläthylisocyanat> und Chlorsulfonsäure und  
25 Reaktion des Sulfochlorids mit Ammoniak) den

N-(4-(2-(6-Methyl-1-oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 212 - 214°C (aus verdünntem Dioxan)

30

N-(4-(2-(6-Methyl-1-oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff vom Schmp. 169 - 171°C (aus verd. Dioxan)

35

In analoger Weise erhält man aus dem

4-(2-(6-Chlor-1-oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonamid (Schmp. 223 - 226°C, hergestellt aus 6-Chlor-1-oxo-isoindolin-2-(N-2-phenyläthyl)-carboxamid <Schmp. 169 -

171°C, hergestellt aus 6-Chlor-1-oxo-isoindolin und Phenyl-äthylisocyanat> und Chlorsulfonsäure und Reaktion des Sulfochlorids mit Ammoniak) den

- 5 N-(4-(2-(6-Chlor-1-oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 230 - 232°C (aus verd. Dioxan)

- 10 N-(4-(2-(6-Chlor-1-oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff vom Schmp. 208 - 210°C (aus verd. Dioxan)

In analoger Weise erhält man aus dem

- 15 4-(2-(4,6-Dichlor-1-oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonamid (Schmp. 204 - 206°C, hergestellt aus 4,6-Dichlor-1-oxo-isoindolin-2-(N-2-phenyläthyl)-carboxamid <Schmp. 137 - 139°C, hergestellt aus 4,6-Dichlor-1-oxo-isoindolin [Schmp. 282 - 284°C] und Phenyläthylisocyanat> und Chlorsulfonsäure und Reaktion  
20 des Sulfochlorids mit Ammoniak) den

N-(4-(2-(4,6-Dichlor-1-oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 249 - 251°C (aus Dioxan)

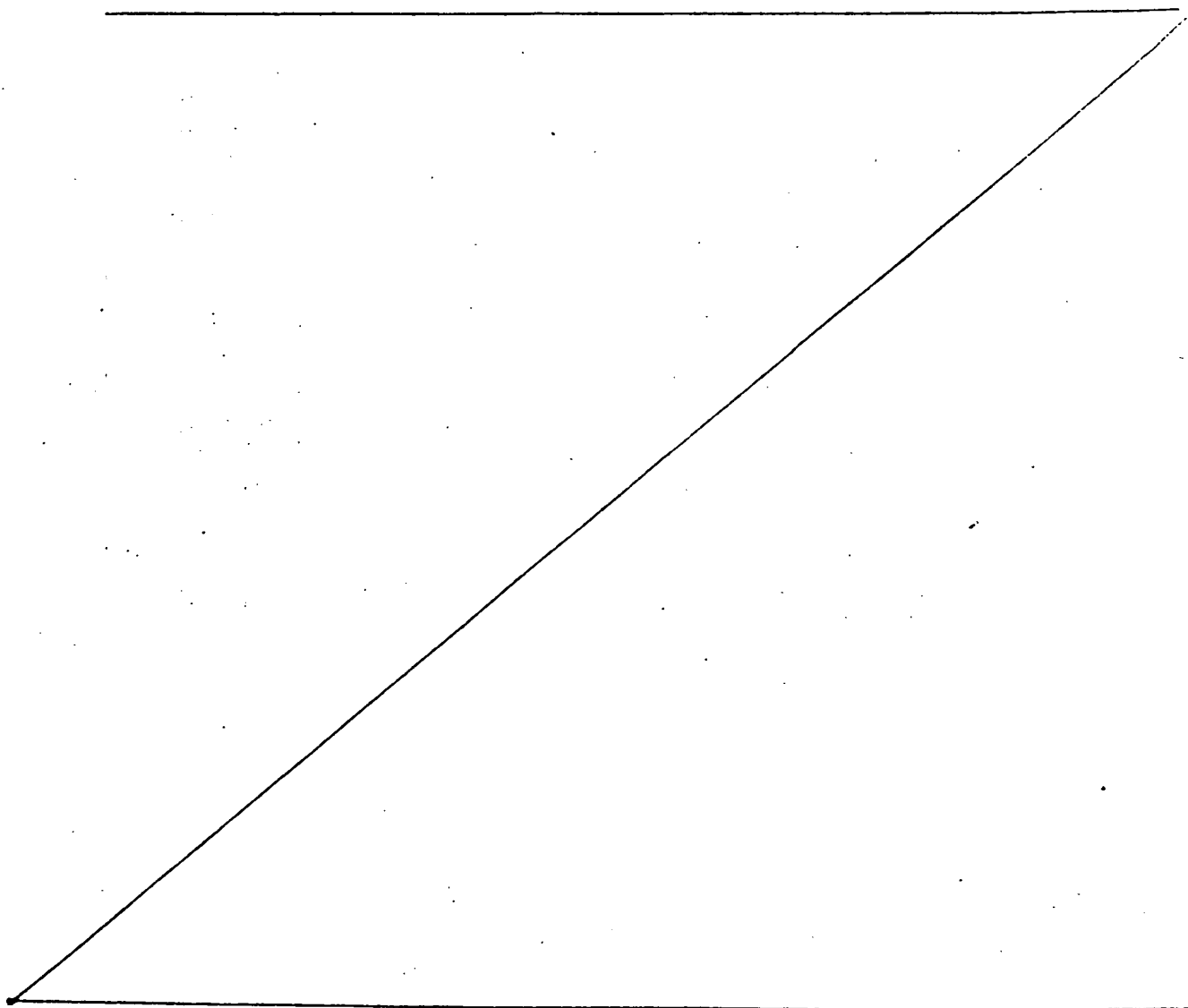
- 25 N-(4-(2-(4,6-Dichlor-1-oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff vom Schmp. 190 - 192°C (aus verd. Dioxan)

- 30 In analoger Weise erhält man aus dem 4-(2-(3-Methyl-1-oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonamid (Schmp. 193 - 195°C, hergestellt aus 3-Methyl-1-oxo-isoindolin-2-(N-2-phenyläthyl)-carboxamid <Schmp. 80 - 82°C, hergestellt aus 3-Methyl-1-oxo-isoindolin und Phenyläthylisocyanat> und Chlorsulfonsäure und  
35 Reaktion des Sulfochlorids mit Ammoniak) den

N-(4-<2-(3-Methyl-1-oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-  
benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 124 -  
125°C (aus Essigester)

- 5 N-(4-<2-(3-Methyl-1-oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-  
benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff vom Schmp. 164 - 165°C  
(aus Äthanol-Essigester)

- 10 N-(4-<2-(3-Methyl-1-oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-  
benzolsulfonyl)-N'-(4-methyl-cyclohexyl)-harnstoff vom  
Schmp. 212 - 214°C (aus Äthanol-Dimethylformamid)



5

10

15

20

25

30

35



Beispiel 2

N-(4-(2-(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-carbox-  
amido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff

5 5,5 g 4-(2-(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-carbox-  
amido)-äthyl)-benzolsulfonamid (Schmp. 197 - 198°C,  
hergestellt aus 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-(N-  
2-phenyl-äthyl)-carboxamid (Schmp. 98 - 99°C, hergestellt  
10 aus 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-Phenäthyl-  
isocyanat) mit Chlorsulfonsäure und anschließende Umsetzung  
des Sulfochlorids mit Ammoniak) werden in 75 ml Aceton und  
7,5 ml 2 n Natronlauge suspendiert und auf 0 - 5°C abge-  
kühlt. Unter Rühren tropft man 2,15 g Cyclohexylisocyanat  
in 10 ml Aceton zu und rührt eine Stunde unter Eiskühlung  
15 und drei Stunden bei Raumtemperatur nach. Der Niederschlag  
wird durch Zugabe von Wasser in Lösung gebracht. Nach dem  
Entfernen des Acetons im Vakuum säuert man die verbleibende  
wäßrige Lösung mit verdünnter Salzsäure an. Der ausgefallene  
N-(4-(2-(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-carboxamido)-  
20 äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff wird abge-  
saugt, einmal aus verdünnter Ammoniaklösung mit verdünnter  
Salzsäure umgefällt und nach dem Absaugen und Trocknen aus  
Äthanol umkristallisiert. Das so erhaltene Produkt schmilzt  
bei 197 - 199°C.

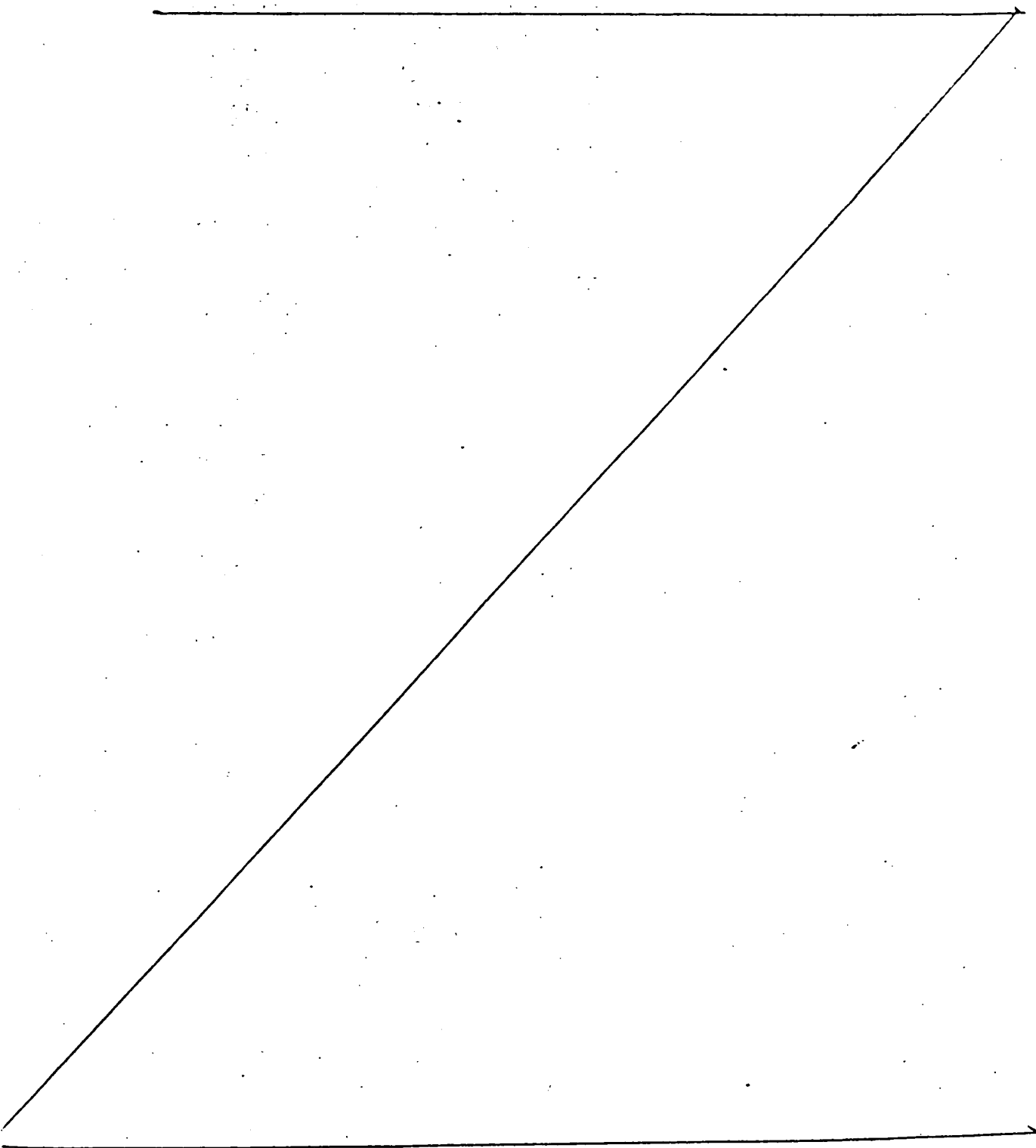
25 In analoger Weise erhält man den

N-(4-(2-(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-carbox-  
amido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-4-methyl-cyclohexyl-  
harnstoff vom Schmp. 203 - 205°C (aus Äthanol)

30 N-(4-(2-(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-carbox-  
amido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff vom  
Schmp. 144 - 146°C (aus Äthanol)

35 N-(4-(2-(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-carbox-  
amido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-isobutyl-harnstoff vom  
Schmp. 167 - 168°C (aus Äthanol)

N-(4-(2-(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-2-carbox-amido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-4-äthyl-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 168 - 170°C (aus Äthanol)



Beispiel 3

N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff

- 5 4,2 g N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-carbamidsäuremethylester (Schmp. 215 - 217°C, hergestellt aus dem 4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonamid und Chlorameisensäuremethylester) werden in 100 ml Dioxan bei 50°C gelöst  
10 und mit 1 g Cyclohexylamin versetzt. Das ausgefallene Cyclohexylaminsalz des Urethans geht bei einstündigem Kochen unter Rückfluß langsam in Lösung. Man engt auf 1/3 des Volumens ein und gießt die Restlösung auf verd. Salzsäure. Der in guter Ausbeute erhaltene N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff wird abgesaugt und aus wäßrigem Aceton  
15 umkristallisiert. Er schmilzt bei 214 - 216°C.

In analoger Weise erhält man den

- 20 N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-2,5-endomethylen-cyclohex-3-enyl-methyl-harnstoff vom Schmp. 204 - 206°C (aus wäßrigem Aceton)

- 25 N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclopentyl-harnstoff vom Schmp. 210 - 212°C (aus wäßrigem Aceton)

- 30 N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-3-methyl-cyclopentyl-harnstoff vom Schmp. 194 - 196°C (aus wäßrigem Aceton)

- 35 N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-4-isopropyl-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 213 - 215°C (aus wäßrigem Aceton)

N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-4-chlorcyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 209 - 211 (aus wässrigem Aceton)

N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-cyclohex-2-enyl-methyl-harnstoff vom Schmp. 203 - 205°C (aus wäbrigem Aceton)

5 N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-cyclopentylmethyl-harnstoff vom Schmp. 212 - 214°C (aus verdünntem Tetrahydrofuran)

10 N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-(3-äthyl-cyclopentyl)-harnstoff vom Schmp. 192 - 194°C (aus verd. Tetrahydrofuran)

15 N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-nortricyclyl-harnstoff vom Schmp. 226 - 228°C (aus Methanol/Dioxan)

20 N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-sec-butyl-harnstoff vom Schmp. 187 - 189°C (aus Methanol)

N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-(3,4-dimethyl-cyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 201 - 203°C (aus verd. Methanol)

25 N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-cyclohept-2-enyl-harnstoff vom Schmp. 196 - 198°C (aus Methanol-Dioxan)

30 N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-(4-methoxy-cyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 183 - 185°C (aus Methanol)

35 N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-cyclopent-2-enyl-harnstoff vom Schmp. 196 - 198°C (aus Methanol-Dioxan)

N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-cyclobutyl-harnstoff vom Schmp. 206 - 208°C

(aus verd. Aceton)

N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzolsulfonyl)-N'-(3-methyl-cyclopentylmethyl)-harnstoff

5 vom Schmp. 192-194°C (aus Methanol/Wasser).

Beispiel 4

N-(4-<2-(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzolsulfonyl)-N'-2,5-endomethylen-cyclohexyl-harnstoff

---

10

2,08 g N-(4-<2-(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzolsulfonyl)-harnstoff (Schmp. 200 - 201°C, hergestellt aus dem 4-(2-<1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzolsulfonamid und Kaliumcyanat) werden in 25 ml Dioxan mit 1,47 g 2,5-Endomethylencyclohexyl<sup>amin</sup>-Hydrochlorid und 0,5 g Triäthylamin eine Stunde unter Rückfluß gerührt. Nach dem Erkalten engt man im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, 20 filtriert und säuert mit 2 n Salzsäure an. Der Niederschlag wird abgesaugt, aus verd. Ammoniak-Lösung mit verd. Salzsäure umgefällt und nach erneutem Absaugen aus Äthanol umkristallisiert. Der so erhaltene N-(4-<2-(1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzolsulfonyl)-N'-2,5-endomethylen-cyclohexyl-harnstoff 25 schmilzt bei 191 - 193°C.

Beispiel 5

N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff

---

30

0,3 g N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-thioharnstoff (Schmp. 194 - 196°C, hergestellt aus 4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzolsulfonamid und Cyclohexylsenföhl) 35 werden in einem Gemisch aus 50 ml Wasser und 50 ml Methanol mit 0,3 g Quecksilberoxid versetzt und 3 Std. bei 40 - 45°

gerührt. Man saugt das abgeschiedene Quecksilbersulfid ab, engt das Filtrat unter vermindertem Druck ein, behandelt den Rückstand mit sehr verdünntem Ammoniak, filtriert und säuert das Filtrat mit verdünnter Salzsäure an. Der ausgefällte N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff wird aus verd. Aceton umkristallisiert und schmilzt bei 211 - 213°C. Mischschmelzpunkt mit auf dem nach Beispiel 1 erhaltenen Produkt ohne Depression.

10

Beispiel 6

N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff

15 0,5 g N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-isoharnstoff-methyläther (Schmp. 180 - 182°C, hergestellt aus dem N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-thioharnstoff durch Entschwefelung mit Quecksilberoxid in Methanol bei 40°C) werden in 5 ml Dioxan  
20 mit 2 ml konz. Salzsäure einige Minuten auf dem Dampfbad erhitzt. Anschließend versetzt man mit Wasser und Eis und saugt das ausgefällte Produkt ab. Nach dem Umkristallisieren schmilzt der N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff  
25 bei 214 - 216°C.

In analoger Weise erhält man aus dem N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-isothioharnstoffmethyläther  
30 (Schmp. 149 - 151°C, hergestellt aus dem N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexylharnstoff und Methyljodid in Dioxan) durch kurzes Erhitzen mit Natronlauge in Dioxan auf 50° den N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-  
35 N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 214 - 216°C nach Umkristallisieren aus verdünntem Aceton.

Beispiel 7

N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzol-sulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff

- 5 1 g 4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzol-sulfinssäurechlorid (Rohprodukt, hergestellt durch Reduktion des Sulfochlorids mit Natriumsulfit und Umsetzung der so erhaltenen Sulfinssäure mit Thionylchlorid) wird bei Raumtemperatur in eine Lösung von 0,7 g Cyclohexylharnstoff  
10 in 10 ml Pyridin eingetragen und 15 Min. gerührt. Anschließend gießt man das Reaktionsgemisch in Wasser, saugt das ausgefällte Produkt ab, behandelt mit verdünntem Ammoniak und saugt wieder ab. Das Rohprodukt schmilzt bei 170 - 172°C. 0,3 g der erhaltenen Verbindung werden in  
15 Dimethylformamid gelöst und mit wäßriger Kaliumpermanganatlösung versetzt, bis die Permanganatfarbe bestehen bleibt. Der Permanganatüberschuß wird mit Natriumsulfit beseitigt, die Lösung filtriert und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die ausgefällte Verbindung wird noch einmal aus  
20 sehr verdünntem Ammoniak umgefällt und aus verdünntem Aceton umkristallisiert.  
Der N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzol-sulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff schmilzt bei 212 - 214°C und gibt mit der nach Beispiel 1 erhaltenen Substanz keine  
25 Depression.

Beispiel 8

N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzol-sulfonyl)-N'-butyl-harnstoff

- 30 3,4 g 4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzol-sulfinssäure (Rohprodukt, hergestellt durch Reduktion des Sulfochlorids mit Natriumsulfit) und 1,4 g N-Hydroxy-N'-butyl-harnstoff werden in 40 ml Dioxan suspendiert und  
35 unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 1 ml Thionylchlorid in 10 ml Dioxan versetzt. Anschließend erhitzt man 2 Std. auf 60°, dabei entsteht eine klare Lösung. Anschließend gießt man in Wasser, behandelt die ausgefällte

Substanz mit verdünntem Ammoniak, filtriert, säuert an und kristallisiert aus verdünntem Aceton um. Der erhaltene N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-butyl-harnstoff schmilzt bei 188 - 190°C.

5

Beispiel 9

N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-butyl-harnstoff

- 10 3 g N-(4-<2-Amino-äthyl>-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff (Schmp. 210 - 212°C, hergestellt durch Verseifung von N-(4-<2-Acetylamino-äthyl>-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff mit Natronlauge) werden mit 0,4 g Natriumhydroxid in 50 ml Wasser/50 ml Aceton gelöst <sup>und</sup> unter Rühren mit einer
- 15 Lösung von 2 g 1-Oxo-isoindolin-2-carbonsäurechlorid (Schmp. 119 - 121°, hergestellt aus 1-Oxo-isoindolin-Natrium und Phosgen) in etwa 50 ml Aceton versetzt. Die Temperatur des Ansatzes steigt dabei etwas an. Man rührt 2 Std. bei Raumtemperatur nach und säuert den Rückstand
- 20 mit verdünnter Salzsäure an. Die ausgefällte Substanz wird aus verdünntem Ammoniak umgefällt und aus verdünntem Aceton umkristallisiert. Der erhaltene N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-butyl-harnstoff schmilzt bei 188 - 190°C.

25

Beispiel 10

N-(4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfonyl)-N'-butyl-harnstoff

- 30 4,8 g Butylharnstoff werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst, unter Rühren mit 1,5 g 80 prozentigem Natriumhydrid (in Öl) versetzt und 3 Std. auf 60°C erhitzt. Anschließend gibt man unter Kühlung 7,6 g 4-<2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl>-benzol-sulfochlorid in 100 ml
- 35 Tetrahydrofuran zu, steigert die Temperatur langsam auf 60 - 70°C und rührt bei dieser Temperatur 3 Stunden nach. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgezogen,



der Rückstand mit Wasser versetzt, filtriert und das Filtrat mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Nach Umkristallisieren aus verd. Aceton schmilzt der N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzol-sulfonyl)-N'-butyl-harnstoff bei 189 - 190°C.

Beispiel 11

N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzol-sulfonyl)-N'-butyl-harnstoff

10 4 g N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzol-sulfonyl)-harnstoff (Schmp. 207 - 209°C, hergestellt aus 4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonamid und Kaliumcyanat in 80 proz. Äthanol) werden mit  
15 0,73 g Butylamin in 100 ml Dioxan am Rückflußkühler 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Anschließend destilliert man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab, fällt den Rückstand aus sehr verdünntem Ammoniak um und kristallisiert aus verdünntem Aceton um. Der erhaltene N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff schmilzt bei 188 - 190°C.

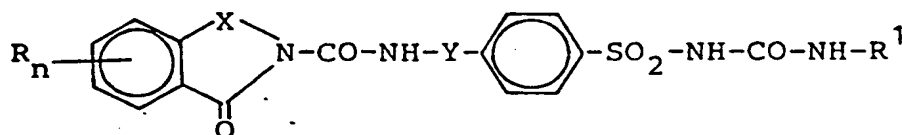
Beispiel 12

25 N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzol-sulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff

3,6 g 4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonamid werden mit 2,5 g Trichloracetylcyclohexylamid und 2,8 g Kaliumcarbonat gut gemischt und im Bad 1 Std. auf  
30 160°C erhitzt. Nach dem Abkühlen behandelt man das Reaktionsgemisch mit Wasser und Salzsäure, saugt ab, fällt aus sehr verdünntem Ammoniak um und kristallisiert aus verdünntem Aceton um. Der erhaltene N-(4-(2-(1-Oxo-isoindolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff schmilzt bei 214 - 216°C.

Patentansprüche:

## 1. Sulfonylharnstoffe der Formel



5

in welcher bedeuten:

 $n = 1$  oder  $2$ 

R Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,  
 Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Halogen,  
 10 wobei, falls  $n = 2$  ist, die R gleich oder verschieden  
 sein können

X eine  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  Gruppe,

Y Alkyl mit 2 bis 3 C-Atomen

$R^1$  Alkyl von 2 bis 8 C-Atomen,

15 Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Dialkylcycloalkyl,  
 Cycloalkylalkyl, Cycloalkenyl, Alkylcycloalkenyl  
 mit jeweils 4 bis 9 C-Atomen, Methylcyclopentyl-  
 methyl, Cyclohexenylmethyl, Chlorcyclohexyl,  
 Methoxycyclohexyl, Bicycloheptyl, Bicycloheptenyl,  
 20 Bicycloheptylmethyl, Bicycloheptenylmethyl,  
 Bicyclooctyl, Nortricyclyl, Adamantyl oder Benzyl,  
 und deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  
 25 Y die  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  Gruppe bedeutet.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  
 X die  $-\text{CH}_2-$  Gruppe bedeutet.

30 4. Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  
 R Wasserstoff, Methyl oder Chlor bedeutet.

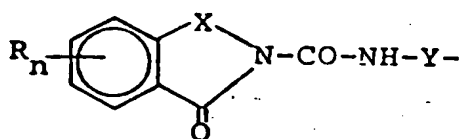
5. Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  
 $R^1$  Butyl, Isobutyl, Methylcyclopentyl, Cyclohexyl oder  
 35 Cyclopentylmethyl bedeutet.

6. Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Y die  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ -Gruppe, X die  $-\text{CH}_2-$ -Gruppe, R Wasserstoff, und  $\text{R}^1$  3-Methylcyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet.

5 7. Verfahren zur Herstellung von Sulfonylharnstoffen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) mit der Gruppe

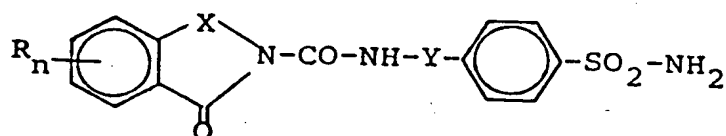
10



in 4-Stellung substituierte Benzolsulfonyl-isocyanate, -carbaminsäureester, -thiolcarbaminsäureester, -harnstoffe, -semicarbazide oder -semicarbazone mit einem Amin  $\text{R}^1-\text{NH}_2$  oder dessen Salzen umgesetzt oder Sulfonamide der Formel

15

20

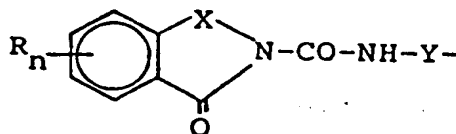


oder deren Salze mit  $\text{R}^1$ -substituierten Isocyanaten, Carbaminsäureestern, Thiolcarbaminsäureestern, Carbaminsäurehalogeniden oder Harnstoffen umgesetzt,

25

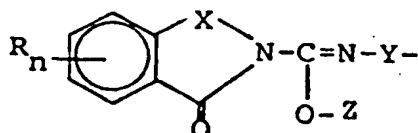
b) mit der Gruppe

30



substituierte Benzolsulfonyl-isoharnstoffäther, -isothioharnstoffäther, -parabansäuren oder -halogenameisensäureamidine oder mit der Gruppe

35

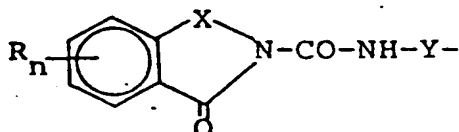


worin Z Alkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen bedeutet,

substituierte Benzolsulfonylharnstoffe spaltet,

c) in

5

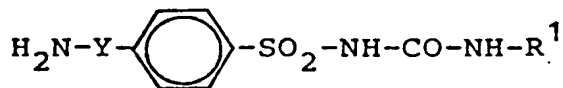


substituierten Benzolsulfonylthioharnstoffen das Schwefelatom durch Sauerstoff ersetzt,

10

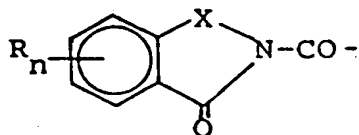
d) entsprechende Benzolsulfinyl- oder -sulfonylharnstoffe oxydiert,

e) in Benzolsulfonylharnstoffen der Formel



15

gegebenenfalls stufenweise den Rest



20

einführt,

f) entsprechend substituierte Benzolsulfonylhalogenide mit  $R^1$ -substituierten Harnstoffen oder deren Alkalisalzen umgesetzt oder entsprechend substituierte Benzolsulfinsäure-halogenide oder in Gegenwart von sauren Kondensationsmitteln, auch entsprechend substituierte Sulfinsäuren oder deren Alkalisalze, mit  $N-R^1-N'$ -hydroxy-harnstoff umgesetzt und die Reaktionsprodukte gegebenenfalls zur Salzbildung mit alkalischen Mitteln behandelt.

30

8. Arzneimittel enthaltend einen Sulfonylharnstoff gemäß Anspruch 1 oder eines seiner Salze.

0006587

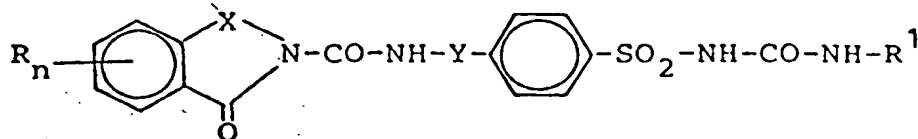
- 4 -

HOE 78/F 130

9. Verwendung eines Sulfonylharnstoffs gemäß Anspruch 1 oder eines seiner Salze bei der Bekämpfung von Diabetes.
- 5 10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Sulfonylharnstoff der im Anspruch 1 angegebenen Formel oder eines seiner Salze in eine geeignete Applikationsform bringt.

Patentanspruch für Österreich

Verfahren zur Herstellung von Sulfonylharnstoffen der Formel



in welcher bedeuten:

$n = 1$  oder  $2$

R Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Halogen, wobei, falls  $n = 2$  ist, die R gleich oder verschieden sein können

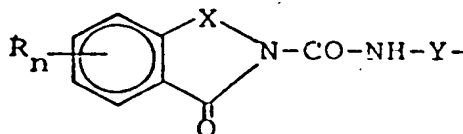
X eine  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  Gruppe,

Y Alkylen mit 2 bis 3 C-Atomen

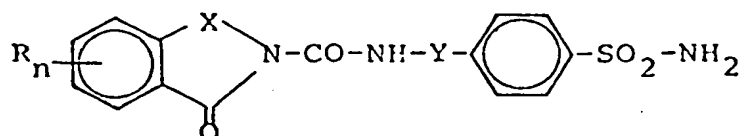
$\text{R}^1$  Alkyl von 2 bis 8 C-Atomen,

Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Dialkylcycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkenyl, Alkylcycloalkenyl mit jeweils 4 bis 9 C-Atomen, Methylcyclopentylmethyl, Cyclohexenylmethyl, Chlorcyclohexyl, Methoxycyclohexyl, Bicycloheptyl, Bicycloheptenyl, Bicycloheptylmethyl, Bicycloheptenylmethyl, Bicyclooctyl, Nortricyclyl, Adamantyl oder Benzyl, und von deren physiologisch verträglichen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) mit der Gruppe



in 4-Stellung substituierte Benzolsulfonyl-isocyanate, -carbaminsäureester, -thiolcarbaminsäureester, -harnstoffe, -semicarbazide oder -semicarbazone mit einem Amin  $\text{R}^1 - \text{NH}_2$  oder dessen Salzen umsetzt oder Sulfonamide der Formel

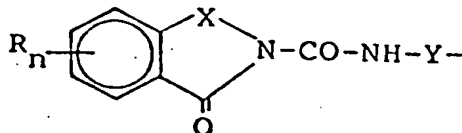


oder deren Salze mit  $\text{R}^1$ -substituierten Isocyanaten,

Carbaminsäureestern, Thiolcarbaminsäureestern, Carbaminsäurehalogeniden oder Harnstoffen umgesetzt,

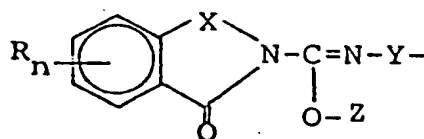
b) mit der Gruppe

5



substituierte Benzolsulfonyl-isoharnstoffäther, -isothioharnstoffäther, -parabansäuren oder -halogenameisensäureamidine oder mit der Gruppe

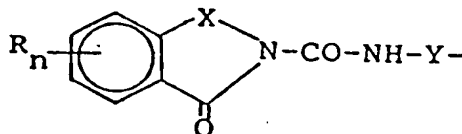
10



worin <sup>Z</sup> Alkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen bedeutet, substituierte Benzolsulfonylharnstoffe spaltet,

15

c) in



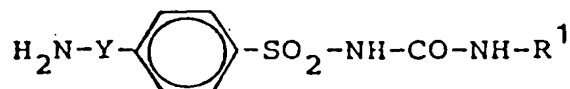
substituierten Benzolsulfonylthioharnstoffen das Schwefelatom durch Sauerstoff ersetzt,

20

d) entsprechende Benzolsulfinyl- oder -sulfonylharnstoffe oxydiert,

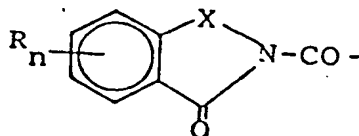
25

e) in Benzolsulfonylharnstoffen der Formel



gegebenenfalls stufenweise den Rest

30



einführt,

f) entsprechend substituierte Benzolsulfonylhalogenide mit R<sup>1</sup>-substituierten Harnstoffen oder deren Alkalisalzen umgesetzt oder entsprechend substituierte

35

- Benzolsulfinsäure-halogenide oder in Gegenwart von sauren Kondensationsmitteln, auch entsprechend substituierte Sulfinsäuren oder deren Alkalisalze, mit  $N-R^1-N'$ -hydroxy-harnstoff umgesetzt
- 5 und die Reaktionsprodukte gegebenenfalls zur Salz-  
bildung mit alkalischen Mitteln behandelt.